

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



EXPOSICIÓN INTRAÚTERO A HIPEREMESIS GRAVÍDICA COMO FACTOR DE
RIESGO PARA TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON
HIPERACTIVIDAD

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR: JOHANNA NOHELI HERRERA RUBIO
ASESOR: DRA. ROSA ANGELA LOZANO IBAÑEZ

Trujillo – Perú
2017

AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque sin él nada habría sido posible.

A mis padres, Javier y Soledad, por su apoyo incondicional, su paciencia y sus consejos.

A Gianmarco, quien tiene la cualidad de transformar todo lo que toca en arte, por su ayuda en cada una de las etapas de esta tesis, y por impulsarme siempre a seguir tras mis sueños.

INDICE

I. RESÚMEN.	4
II. INTRODUCCIÓN	6
III. MATERIAL Y MÉTODOS	14
IV. RESULTADOS	23
V. DISCUSIÓN	27
VII. CONCLUSIONES	31
VIII. RECOMENDACIONES	33
VIII. BIBLIOGRAFÍA	34
IX. ANEXOS	39

I. RESUMEN:

Objetivos: Determinar si la exposición a intraútero hiperémesis gravídica es un factor de riesgo para el desarrollo de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en los pacientes atendidos en la consulta externa de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2010 - 2016.

Material y Métodos: El diseño fue observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo; en el Hospital Regional Docente de Trujillo. Se seleccionaron 93 pacientes con diagnóstico de TDAH y 93 sin diagnóstico de TDAH de la consulta externa de psiquiatría y posteriormente haciendo uso de la base de datos de las pacientes atendidas en el servicio de Ginecoobstetricia del Hospital Regional Docente de Trujillo, se revisó si las madres de los participantes del estudio padecieron o no Hiperemesis Gravídica.

Resultados: Del total de pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad el 11.8 % reportaron hiperemesis gravídica intraútero y el 88.2% no lo presentaron. Del total de pacientes sin trastorno por déficit de atención con hiperactividad el 4.3 % reportan hiperemesis gravídica intraútero y el 95.7% no lo presentaron. No existe una asociación estadística entre ambas variables. Se obtuvo un valor de $p > 0.05$, con un odds ratio de 3.0. IC 95% ($0.9 < or < 9.7$) señala que si se repitiera el estudio bajo condiciones similares el odds ratio podría tomar valores u oscilar entre más de 0.9 y menos de 9.7 con valores que pueden incluir al 1 y que por consiguiente no se asegura estadísticamente que el odds ratio sea significativamente mayor a 1.

Conclusiones: La exposición a hiperémesis gravídica intraútero no es un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

Palabras claves: náuseas y vómitos en el embarazo, hiperemesis gravídica, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, neurodesarrollo, psicosocial, infancia.

ABSTRACT

Objectives: To determine if exposure to intrauterine hyperemesis gravidarum is a risk factor for the development of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in patients treated at the outpatient clinic of Psychiatry of the Trujillo Regional Teaching Hospital from 2010 to 2016.

Material and Methods: The design was observational, analytical, longitudinal, retrospective; at the Regional Teaching Hospital of Trujillo. 93 patients with a diagnosis of ADHD and 93 without ADHD diagnosis were selected from the outpatient psychiatric clinic and subsequently using the database of patients treated at the Gynecobstetricia service of the Trujillo Regional Teaching Hospital, it was reviewed whether the mothers of the study participants had Hyperemesis gravidarum or not.

Results: Of the total number of patients with attention deficit hyperactivity disorder, 11.8% reported intrauterine hyperemesis and 88.2% did not present hyperemesis. Of the total number of patients without attention deficit hyperactivity disorder, 4.3% reported intrauterine hyperemesis and 95.7% did not present hyperemesis. There is no statistical association between the two variables. A value of $p > 0.05$ was obtained, with an odds ratio of 3.0. CI: 95% (0.9 <or <9.7) indicates that if the study were repeated under similar conditions the odds ratio could take values ranging from more than 0.9 to less than 9.7 with values that may include 1 and therefore not assured statistically that the odds ratio is significantly greater than 1.

Conclusions: Exposure to intrauterine hyperemesis is not a statistically significant risk factor for the development of Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

Key words: nausea and vomiting in pregnancy, hyperemesis gravidarum, attention deficit disorder with hyperactivity, neurodevelopment, psychosocial, childhood.

II. INTRODUCCIÓN:

1. MARCO TEÓRICO:

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuroconductual más común de la infancia. (1) En términos epidemiológicos, a nivel internacional, las tasas de prevalencia del TDAH son discrepantes. A nivel mundial se estima una prevalencia de 5.29%. En Estados Unidos se estiman prevalencias que van desde 3 a 5%, a diferencia de Europa, donde se obtienen prevalencias de 1,5%. En América Latina se estima una prevalencia de 5.29%, en Venezuela de 10%, en Puerto Rico de 8%, en Brasil de 9%, en Colombia de 11%, en Argentina de 9% y en Perú, de 5 – 10% en niños y de 3- 6% en adultos (2,3) A medida que ha pasado el tiempo se han ido incrementando los porcentajes de personas que padecen este cuadro, a la vez que ha ido disminuyendo la edad a la que puede ser diagnosticado.

Se había observado que el TDAH predominaba ampliamente en los varones respecto a las mujeres, pero esta tendencia ha ido cambiando a medida que ha pasado el tiempo y actualmente se estima que su prevalencia es muy similar en ambos sexos, si bien parece que en los varones puede predominar la hiperactividad y en las mujeres el déficit de atención. Asimismo se consideraba tradicionalmente que este trastorno era exclusivo de la infancia y adolescencia. (4) Sin embargo, se ha observado que los síntomas a menudo persisten en la adultez, con una prevalencia de 2.5 – 5%. (5)

El TDAH es definido como un trastorno conductual que surge en la infancia teniendo como característica fundamental un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad e impulsividad presentes en al menos dos contextos. (2) Por ejemplo, un niño que cumple con los criterios de TDAH en el hogar, pero no en la escuela o viceversa no cumpliría los criterios para el TDAH. Los síntomas deben surgir antes de los 7 años. (6) De acuerdo al predominio de síntomas que estén presentes, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se clasifica en tres subtipos: con predominio de déficit de atención, con predominio hiperactivo/impulsivo y combinado. (2,3) Los síntomas no deben ser

explicados por otro trastorno mental, como depresión, ansiedad o trastorno bipolar. (6)

La etiología y la patogénesis de esta enfermedad son poco conocidos. Una revisión de 20 estudios de gemelos de Australia, Suecia, el Reino Unido y los Estados Unidos encontró que el TDAH tiene una heredabilidad de 0,76. (7) Varios genes se han identificado como contribuyentes al TDAH. Estos incluyen varios genes implicados en la función catecolaminérgica, incluyendo DAT, D1, D2, D4, y los receptores de dopamina D5 (1,8). La dificultad de encontrar fuertes efectos individuales de estos genes sugiere que el TDAH es un trastorno probablemente multigénico o que los factores ambientales o interacciones genético-ambientales pueden contribuir al TDAH. Recientemente, la evidencia muestra que las influencias ambientales durante el desarrollo pueden conducir a la aparición de la enfermedad (1,9). Respecto a esto, estudios epidemiológicos han encontrado que el uso materno de alcohol, nicotina y otras sustancias psicoactivas, hipoxia neonatal, la exposición al plomo, y el bajo incremento ponderal son factores de riesgo para el desarrollo de TDAH (1,10 -13).

El trastorno funcional, es decir, las alteraciones clínicas, se llevan a cabo por problemas bioquímicos en proyecciones de conexión entre los lóbulos frontales y los núcleos basales, que afectan tanto al transporte como a la recaptación de la dopamina y en menor grado, de la serotonina y de la norepinefrina. Ello ocurre tanto en los sujetos en los que el trastorno tiene origen genético como en los de causa adquirida. (14)

Unas de las estructuras cerebrales íntimamente relacionada con el TDAH es la corteza prefrontal. En la población general, la parte anterior del hemisferio derecho es ligeramente más grande que su homóloga en el hemisferio izquierdo. En los pacientes con TDAH se ha demostrado una disminución significativa de esta asimetría mediante estudios con resonancia magnética (15-18), así como disminución del tamaño de las regiones prefrontales del hemisferio derecho. (17,18) Otros estudios han revelado una disminución de la sustancia gris en el

giro frontal derecho y en el giro del cíngulo posterior derecho, así como en la sustancia blanca central izquierda (19). Trabajos anteriores ya habían encontrado una disminución de la sustancia blanca anterior derecha en los niños con TDAH (20).

Filipek et al mediante estudios con resonancia magnética encontraron anomalías estructurales en el TDAH. Dichos autores detectaron volúmenes reducidos en el núcleo caudado izquierdo, el córtex frontal anterosuperior derecho y el cuerpo calloso (20)

Tras haber abordado diversos aspectos referidos al TDAH, hablaremos acerca de nuestra siguiente variable en estudio: hiperémesis gravídica. Las náuseas y vómitos son síntomas muy comunes en la embarazada, que afectan a más del 50 % de las mujeres con gestaciones simples normales (21, 22, 23), aparecen alrededor de las 5 semanas y se resuelven antes de las 20. Son más frecuentes en las mañanas, precipitadas por olores fuertes y se cree que tienen relación con factores emocionales, alteraciones hormonales y como respuesta al curso normal del embarazo.

Cuando este cuadro evoluciona con náuseas y vómitos severos, que producen deshidratación, pérdida de peso mayor del 5 %, cetonuria y desequilibrio metabólico y electrolítico, se denomina hiperemesis gravídica (HG). (21, 24) Los síntomas a menudo se extienden más allá del primer trimestre y pueden durar todo el embarazo en hasta un tercio de los casos, lo que lleva a la pérdida extrema de peso y, posiblemente, un estado de desnutrición y deshidratación prolongada del embarazo. (22) Es la razón más frecuente de hospitalización en el primer trimestre y la segunda causa más frecuente de hospitalización en el embarazo. (26) Ocurre en el 0,3 % al 2 % de todos los embarazos.(21)

La etiología de la HG no se entiende bien (24,27) pero es probablemente multifactorial e involucra factores tales como HG previa, factores hormonales (tales como el pico hormonal de la HCG y del estradiol), inmunológicos y psicosociales. (24,28) demográficos tales como feto femenino, (24, 29, 30) y el

pertenecer a una población inmigrante, (23, 29). La HG también ha sido asociada con bebés de bajo peso al nacer y que son pequeños para la edad gestacional. (24, 31, 33.).

Respecto a los factores hormonales relacionados con la etiología de la HG anteriormente mencionados es ampliamente aceptado que los vómitos gestacionales son resultado de varios factores metabólicos y endocrinos, muchos de origen placentario. El factor más implicado es la gonadotropina coriónica humana (hCG). Esta relación entre hCG y náuseas y vómitos durante el embarazo se basa en gran medida en la relación temporal entre el pico de estos y el pico de la producción de hCG, que se producen entre 12 y 14 semanas de gestación. Además, las náuseas y los vómitos a menudo son peores en mujeres embarazadas con afecciones asociadas con niveles elevados de hCG como embarazos molares, gestaciones múltiples y síndrome de Down [34].

También se han encontrado niveles más altos de hCG urinaria [35] y de hCG sérica en mujeres con náuseas y vómitos durante el embarazo en comparación con aquellas que son asintomáticas [36]. Además, un estudio de Goodwin et al. Se encontró que las concentraciones de hCG correlacionada positivamente con la gravedad de las náuseas y vómitos en las mujeres con HG [36]. A pesar de la multitud de estudios que vinculan hCG a náuseas y vómitos durante el embarazo y HG, otros no han encontrado relación entre la hCG sérica en mujeres embarazadas durante el primer trimestre y la frecuencia o intensidad de náuseas y vómitos. En un estudio de Soules et al., Incluso en un subconjunto de mujeres con embarazos molares en las que los niveles de hCG en las mujeres fueron de 5 a 10 veces superiores que en los controles, no se encontró correlación [37]. Además, los estudios han encontrado altos niveles de hCG que se asocian con el retardo del crecimiento fetal y parto prematuro [38], mientras que las náuseas y vómitos durante el embarazo parece ser protectora para el parto prematuro haciendo poco probable que la hCG sea el único contribuyente a la patogénesis de estas.

Se postula que la variación de las formas biológicas (es decir, isoformas) de hCG puede explicar la variabilidad entre los niveles de hCG y náuseas y vómitos en

las poblaciones normales y enfermas [39]. Cada isoforma de hCG tiene una semivida y potencia únicas en la hormona luteinizante y el receptor de hormona tiroestimulante (TSH). Las isoformas sin la porción carboxi-terminal tienen vidas medias más cortas pero son estimulantes más potentes de los receptores de hormona luteinizante y TSH. En contraste, hCG hiperglicosilada tiene una vida media más larga y mayor duración de la acción [40]. Es probable que estas diferentes isoformas de hCG sean el resultado de factores genéticos o cambios ambientales a largo plazo que puedan explicar las diferencias en la incidencia de HG en diferentes poblaciones. Además de las variaciones en las isoformas, las mutaciones del receptor de hCG también puede explicar parte de la variabilidad en la relación entre náuseas y vómitos del embarazo y hCG [39].

Las hormonas ováricas, el estrógeno y la progesterona, también se han implicado en la patogénesis de las náuseas y vómitos del embarazo e HG. Se sabe que algunas mujeres experimentan náuseas cuando toman anticonceptivos orales. Además, los estados de alta concentración de estrógenos, como la paridad baja y alto índice de masa corporal materna se han asociado con una mayor incidencia de HG [41]. Se cree que el estrógeno contribuye al HG estimulando la producción de óxido nítrico a través de la oxidasa-oxidasa sintetasa, que a su vez relaja el músculo liso retardando el tiempo de tránsito intestinal gástrico y el vaciamiento gástrico (40)

El papel de la prostaglandina placentaria E2 (PGE2) también se ha evaluado en la patogénesis de las náuseas y vómitos del embarazo debido a su efecto sobre la musculatura lisa gástrica [43]. La hCG estimula a la PGE2 placentaria y por tanto, tiene al igual que la hCG picos entre las 9 y 12 semanas de gestación. North et al. Cuantificó el suero materno PGE2 y encontró que los niveles eran más altos durante los períodos de náuseas y vómitos en 18 mujeres en el inicio del embarazo en comparación con los períodos asintomáticos. Asimismo, se ha observado la coexistencia de niveles elevados de tiroxina libre (T4) y bajos niveles de TSH (hormona estimulante de la tiroides) simultáneamente con náuseas y vómitos durante el embarazo (42).

1.2.ANTECEDENTES EMPÍRICOS:

Respecto a estudios que hayan estudiado con anterioridad directa y únicamente la relación entre la hiperémesis gravídica y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, hasta el día de hoy, a nivel local, regional, nacional e internacional estos no existen. Sin embargo sí encontramos investigaciones anteriores que han evaluado la posible relación existente entre las náuseas y vómitos durante el embarazo/ hiperémesis gravídica y el neurodesarrollo en la progeñe.

Tal es el caso del estudio de cohortes realizado por **Fejzo et al** en Estados Unidos en el año 2015, cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de desórdenes emocionales, del comportamiento y del aprendizaje (y así evaluar mellas en el neurodesarrollo de forma indirecta) en niños expuestos a hiperémesis gravídica intraútero, reportando dentro de dicho trabajo los diagnósticos: trastorno de déficit de atención con hiperactividad, discapacidades del aprendizaje, desorden de integración sensorial y retraso en el desarrollo del habla o del lenguaje. Encontraron como resultado que la exposición intraútero a hiperemesis gravídica incrementaba 3.2841 veces ($P < 0.05$) el riesgo de trastornos del neurodesarrollo respecto a los hijos de madres no hipereméticas (evaluado de forma global al determinar la frecuencia de niños con los diagnósticos antes mencionados). (25)

Por otro lado, en el estudio de cohortes de **Martin RP et al** llevado a cabo en 1999 en Finlandia se encontró que las náuseas y vómitos de aparición tardía durante el embarazo estaban asociados a alteraciones emocionales, aumento de la actividad motora y problemas de atención y aprendizaje en el colegio (43)

Parker et al concluyó tras una investigación de casos y controles llevada a cabo en el año 2014 que las náuseas y vómitos durante el embarazo no estaban asociadas de forma estadísticamente significativa con trastornos neurocognitivos y psicosociales (44)

1.3.-JUSTIFICACIÓN:

La presente investigación pretende estudiar la relación entre la exposición a hiperémesis gravídica intraútero y el desarrollo de trastorno por déficit de atención con hiperactividad en los productos de la gestación. Esta es una investigación con relevancia social puesto que de comprobarse la asociación negativa entre las variables, tras difundirse dicha información, las madres podrían buscar atención médica más tempranamente cuando se susciten vómitos frecuentes al ya no considerarlos como un evento del embarazo completamente esperable e inocuo. Así, al recibir atención médica oportuna se reduciría la mortalidad materna por esta causa y además, se reduciría la incidencia de trastorno por déficit de atención con hiperactividad, evitándose alguna mella en el rendimiento y productividad de estos individuos a posteriori. Se desea, además, que esta investigación tenga valor teórico y sirva para contribuir a llenar un vacío de conocimientos sobre este tema que ha sido poco estudiado. Asimismo, se espera que esta investigación sirva para despertar la curiosidad científica sobre el tema y que en base a este trabajo se realicen estudios de mayor jerarquía metodológica (tales como estudios de cohortes prospectivos, o ensayos clínicos) en nuestro medio que expliquen la relación subyacente entre las variables.

1.4.-FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO:

¿Es la exposición intraútero a hiperémesis gravídica un factor de riesgo para el desarrollo de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en los pacientes atendidos en la consulta externa de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2010 - 2016?

1.5.OBJETIVOS:

GENERAL:

Determinar si la exposición intraútero a hiperémesis gravídica es un factor de riesgo para el desarrollo de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

en los pacientes atendidos en la consulta externa de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2010 - 2016.

ESPECÍFICOS:

- Determinar la frecuencia de Hiperemesis Gravídica entre las madres de los pacientes diagnosticados con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad atendidos en la consulta externa de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2010 - 2016 que cumplan con los criterios de selección del estudio y pertenezcan a nuestra muestra.
- Determinar la frecuencia de Hiperemesis Gravídica entre las madres de los pacientes sin diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad atendidos en la consulta externa de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2010 – 2016 que cumplan con los criterios de selección del estudio y pertenezcan a nuestra muestra.
- Comparar la frecuencia de Hiperemesis Gravídica entre las madres de los pacientes con o sin diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad atendidos en la consulta externa de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2010 – 2016 que cumplan con los criterios de selección del estudio y pertenezcan a nuestra muestra.

1.6.HIPÓTESIS:

1.6.1. Hipótesis alterna (Ha):

La exposición a hiperémesis gravídica intraútero es un factor de riesgo para el desarrollo de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en los pacientes atendidos en la consulta externa de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2010 - 2016.

1.6.2. Hipótesis nula (Ho):

La exposición a hiperémesis gravídica intraútero no es un factor de riesgo para el desarrollo de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en los pacientes atendidos en la consulta externa de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2010 - 2016.

III. MATERIAL Y MÉTODOS:

.2.1. Poblaciones:

.2.1.1. Población Diana o Universo:

Pacientes atendidos en la consulta externa de Psiquiatría.

.2.1.2. Población de Estudio:

Pacientes atendidos en la consulta externa de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2010 - 2016 que cumplan con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA EL GRUPO DE CASOS:

- Pacientes con el diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EL GRUPO DE CASOS:

- Pacientes nacidos en otros nosocomios que no son el Hospital Regional Docente de Trujillo.
- Madre con antecedente de consumo de alcohol, tabaco o sustancias psicoactivas registrado en carnet de control prenatal en el embarazo correspondiente a dicho paciente.
- Madre cuyo parto fue pretérmino (registrado como Edad gestacional por examen físico).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA EL GRUPO CONTROL:

- Pacientes sin el diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EL GRUPO CONTROL:

- Pacientes nacidos en otros nosocomios que no son el Hospital Regional Docente de Trujillo.
- Madre con antecedente de consumo de alcohol, tabaco o sustancias psicoactivas registrado en carnet de control prenatal en el embarazo correspondiente a dicho paciente.
- Madre cuyo parto fue pretérmino (registrado como Edad gestacional por examen físico).

.2.1.3. Unidad de Análisis:

Pacientes atendidos en la consulta externa de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2010 – 2016 seleccionados según criterios de inclusión y exclusión.

.2.1.4. Unidad de Muestreo:

Números de historia de los pacientes atendidos en la consulta externa de Psiquiatría del Hospital Regional Docente de Trujillo entre los años 2010 – 2016 seleccionadas según criterios de inclusión y exclusión.

.2.1.5. Tamaño muestral: El tamaño de la muestra se determinó utilizando la fórmula para casos y controles:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

- n = tamaño de muestra
- $z_{1-\alpha/2} = 1.96$, pues para un intervalo de confianza de 95%, el valor del error alfa es 1.96
- $z_{1-\beta} = 0.84$, pues para un poder de 80%, su valor es 0.84
- p_1 = frecuencia de la exposición entre los casos
- p_2 = frecuencia de la exposición entre los controles
- $P = \frac{p_1 + p_2}{2}$

El valor de p_1 y p_2 fue obtenido de: Fejzo MS, et al. Neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum. Eur J Obstet Gynecol (2015)

Frecuencia de exposición entre los casos	0.18
Frecuencia de exposición entre los controles	0.05
Odds ratio a detectar	2.00
Nivel de seguridad	0.95
Potencia	0.80
Número de controles por caso	1

p_1	0.18
p_2	0.05
OR	2.00

TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO: 186

Casos	93
Controles	93

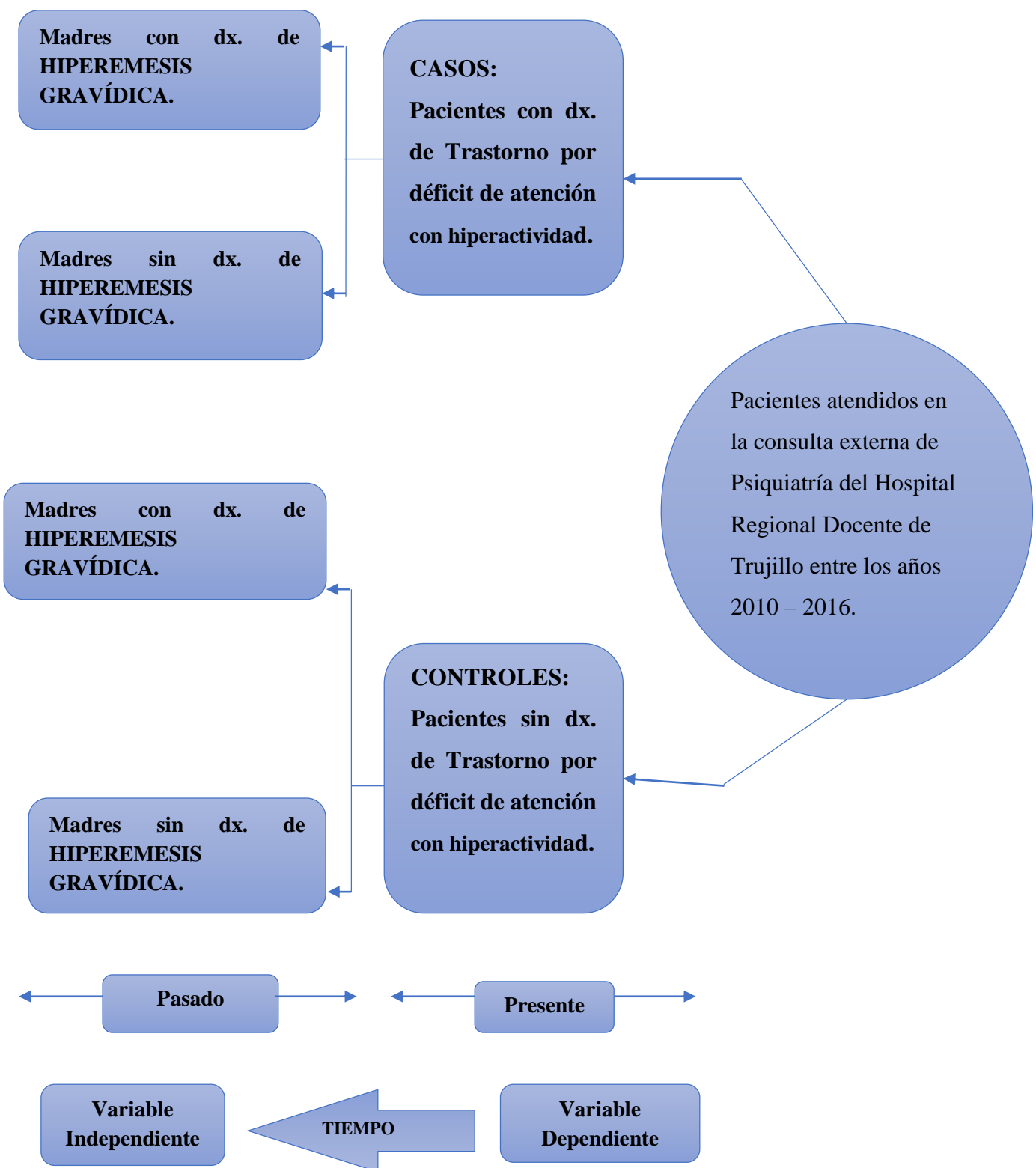
.2.2. Diseño de Estudio:

.2.2.1. Tipo de Estudio

- **Observacional:** no se manipula la variable independiente, sólo se observa la interacción natural que ocurre con la variable dependiente.
- **Analítico:** estudia si existe asociación entre la variable independiente y la variable dependiente.
- **Longitudinal:** los datos pertenecen a dos momentos: al pasado para la variable independiente, y al presente para la variable dependiente.
- **Retrospectivo:** porque la dirección de la investigación va de la variable resultado (variable dependiente) a la variable exposición (variable independiente) y el inicio de este estudio es posterior a los hechos estudiados.

.2.2.2. Diseño Específico

El diseño de estudio es casos y controles.



.2.3. Variables :

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
INDEPENDIENTE: EXPOSICIÓN INTRAÚTERO A HIPEREMESIS GRAVÍDICA	Cualitativa	Nominal	BASE DE DATOS DE GINECOOBSTETRICIA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO	SÍ NO
DEPENDIENTE: TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD	Cualitativa	Nominal	BASE DE DATOS DEL DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO	SÍ NO

DEFINICIONES OPERACIONALES:

- **Exposición Intraútero a Hiperemesis gravídica:**
 - .1.1. **SÍ:** Diagnóstico de Hiperemesis Gravídica registrado como SÍ en la base de datos de Ginecoobstericia del Hospital Regional Docente de Trujillo.
 - .1.2. **NO:** Diagnóstico de Hiperemesis Gravídica registrado como NO en la base de datos de Ginecoobstericia del Hospital Regional Docente de Trujillo.
- **Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad:**

.1.1. SÍ: Diagnóstico de TDAH registrado en la base de datos del departamento de estadística del Hospital Regional Docente de Trujillo.

.1.2. NO: Diagnóstico de TDAH no registrado en la base de datos del departamento de estadística del Hospital Regional Docente de Trujillo.

.2.4. PROCEDIMIENTOS:

.2.4.1. De la base de datos del departamento de Estadística del Hospital Regional Docente de Trujillo se seleccionaron a aquellos pacientes que hayan sido atendidos en los servicios de Psiquiatría entre los años 2010 – 2016, con diagnóstico de TDAH y con otros diagnósticos distintos a TDAH. Tras esta selección inicial, con el número de historia de estos pacientes, se averiguó el nombre de sus madres y con este nombre se averiguó el número de historia de sus madres. Tras ello ingresamos a la base de datos de Ginecoobstetricia de dicho nosocomio y se corroboró si la historia de sus madres figuraba en dicha base de datos. Aquellos individuos cuya historia clínica materna no figuró, fueron excluidos del estudio. De aquellos individuos en quienes en dicha base de datos figuró como antecedente prenatal “Alcoholismo”, “Tabaquismo”, “Consumo de otras drogas”, también fueron excluidos. También se excluyeron aquellos individuos cuyo parto fue pretérmino (menor a 37 semanas por examen físico). De los individuos restantes, se seleccionaron 93 con diagnóstico de TDAH y 93 sin diagnóstico de TDAH, teniéndose así el grupo de casos y el grupo de controles, respectivamente. Estos grupos fueron conformados mediante muestreo aleatorio simple: enumeramos a quienes cumplieron con los criterios de selección,

y pasaron a formar parte de nuestra muestra todos aquellos cuyo número asignado fue seleccionado por un programa de selección aleatoria.

.2.4.2. Asimismo, haciendo uso de la base de datos de las pacientes atendidas en el servicio de Ginecoobstetricia del Hospital Regional Docente de Trujillo, se revisó si las madres de los participantes del estudio padecieron o no Hiperemesis Gravídica.

.2.4.3. Los datos obtenidos fueron recogidos en un instrumento de recolección de datos (ANEXO 1).

.2.4.4. Los datos se ingresaron en un archivo de Excel.

.2.4.5. Luego los datos fueron trasladados a una base de datos del SPSS v.21 para su procesamiento.

.2.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

El procesamiento de la información será automático y se utilizará una Notebook Intel Core i7-4712HQ 15,6" 15-Q002LA HP con Windows 7 y el Paquete estadístico SPSS v.21. Los datos obtenidos desde los cuestionarios serán pasados a una base de datos del programa SPSS v.21 para el análisis estadístico.

Estadística Descriptiva:

Las variables Exposición a Hiperemesis Gravídica, Trastorno por déficit de atención con hiperactividad son cualitativas, por lo que obtendremos la frecuencia y porcentajes de cada una de ellas y serán representadas mediante un gráfico de barras.

En la presente investigación se utilizaron las medidas descriptivas de resumen de tendencia central y de dispersión como la desviación estándar.

Estadística Inferencial

Para analizar la significancia estadística de la asociación entre Exposición a Hiperemesis Gravídica y Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, siendo ambas variables cualitativas, utilizaremos la prueba estadística de χ^2 .

Estadígrafos de estudio

Dado que es un estudio de casos y controles, el estadígrafo a emplear es el ODDS RATIO, para determinar la asociación de las variables.

.2.6. ÉTICA:

La presente investigación se llevará a cabo sobre los datos obtenidos a través de la revisión de bases de datos estadísticas. Se mantendrá plena confidencialidad de los datos de los pacientes a lo largo del estudio.

V.RESULTADOS:

Tabla 1

Distribución de pacientes con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad según exposición a hiperemesis gravídica intraútero. Hospital Regional Docente de Trujillo, 2010 - 2016

Hiperemesis gravídica intraútero	N°	%
- Presencia	11	11.8
- Ausencia	82	88.2
Total	93	100.0

Tabla 1: Se observa a los pacientes con presencia de déficit de atención con hiperactividad según presencia o ausencia de hiperemesis gravídica intraútero . Del total de pacientes con déficit de atención con hiperactividad el 11.8 % reportan hiperemesis gravídica intraútero y el 88.2% no lo presentan.

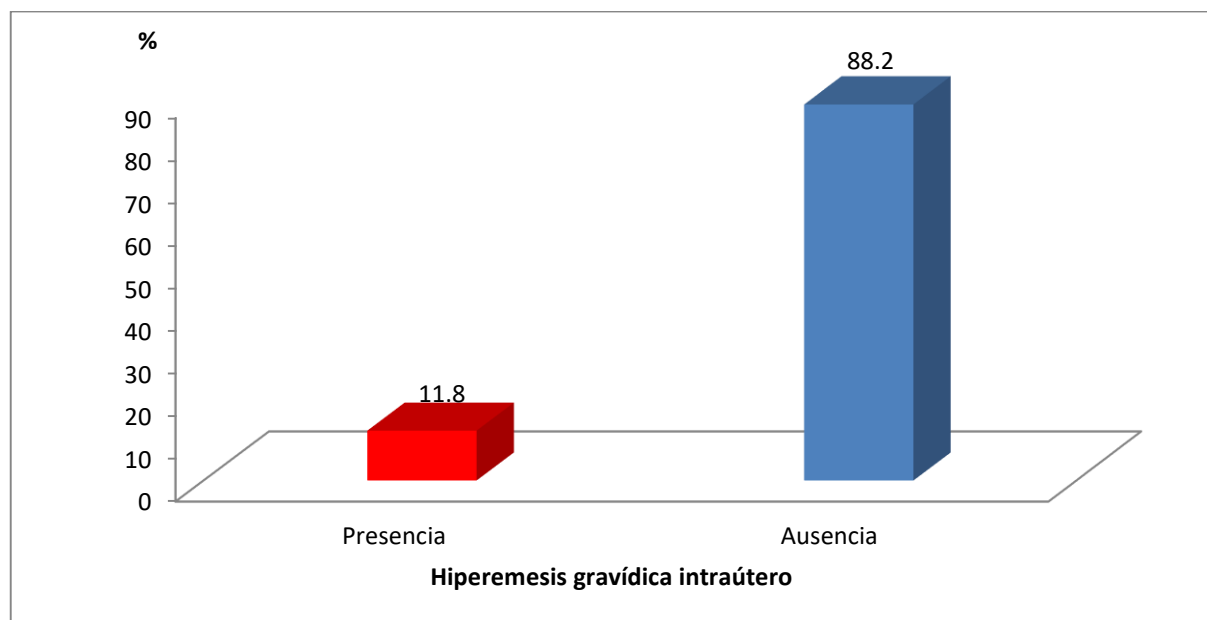


Figura 1. Distribución de pacientes con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad según exposición a hiperemesis gravídica intraútero. Hospital Regional Docente de Trujillo, 2010 - 2016

Tabla 2

Distribución de pacientes sin Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad según exposición a hiperemesis gravídica intraútero. Hospital Regional Docente de Trujillo, 2010 - 2016

Hiperemesis gravídica intraútero	Nº	%
- Presencia	4	4.3
- Ausencia	89	95.7
Total	93	100.0

Tabla 2. Se observa a los pacientes sin presencia de déficit de atención con hiperactividad según presencia o ausencia de hiperemesis gravídica intraútero . Del total de pacientes sin déficit de atención con hiperactividad el 4.3 % reportan hiperemesis gravídica intraútero y el 95.7% no lo presentan.

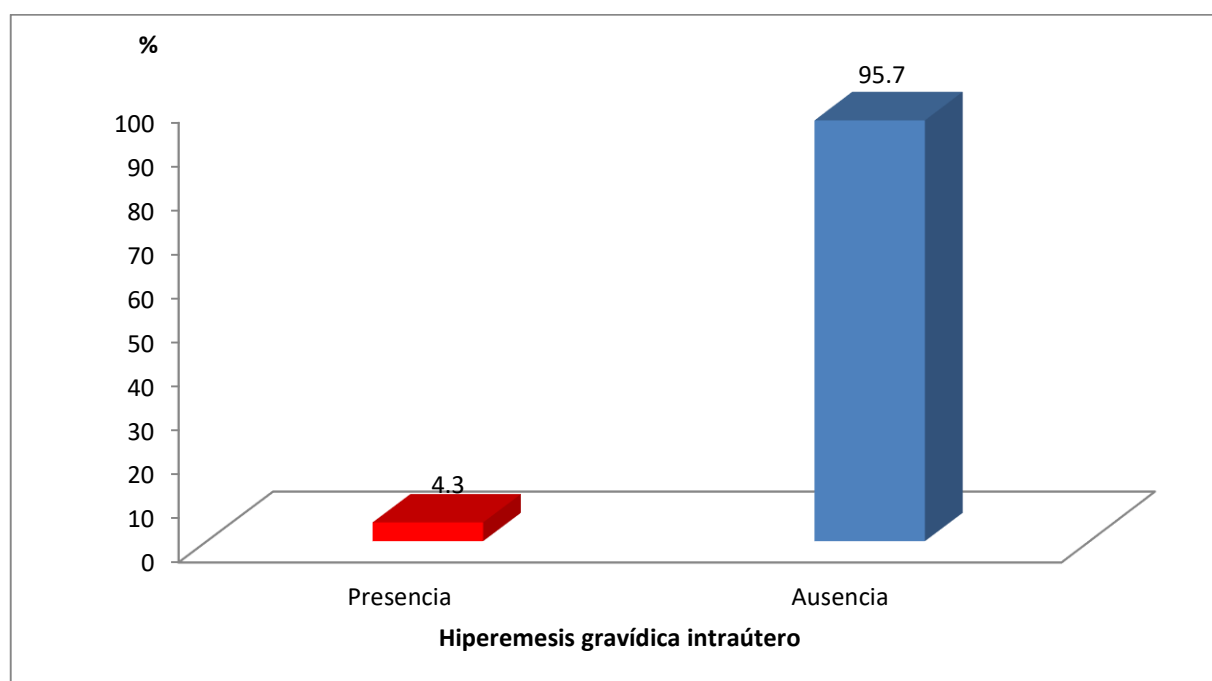


Figura 2. Distribución de pacientes sin Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad según exposición a hiperemesis gravídica intraútero. Hospital Regional Docente de Trujillo, 2010 - 2016

Tabla 3

Distribución de pacientes según Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad y exposición a hiperemesis gravídica intraútero. Hospital Regional Docente de Trujillo, 2010 - 2016

Hiperemesis intraútero	Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad				Prueba
	Presencia		Ausencia		
	Nº	%	Nº	%	
Presencia	11	11.8	4	4.3	$\chi^2 = 3.55$ $p = 0.06$ $p > 0.05$
Ausencia	82	88.2	89	95.7	
Total	93	100.0	93	100.0	

OR = 3.0 IC 95% : $0.9 < OR < 9.7$

Tabla 4. Se puede distinguir una diferencia porcentual sustantiva entre los dos grupos, siendo mayor el valor en el grupo de casos. Sin embargo esta situación no es confirmada por la prueba chi cuadrado, la misma que no encuentra evidencias suficientes y señala una diferencia estadística no significativa ($p > 0.05$) que permite señalar que la presencia de hiperemesis gravídica intraútero no condiciona o no incide significativamente sobre el déficit de atención con hiperactividad. No existe una asociación estadística entre ambas variables. Para medir la fuerza de esta asociación, que es no significativa, el cálculo del odds ratio $or = 3.0$ indica que los pacientes con la presencia de hiperemesis gravídica intraútero tienen 3.0 veces el riesgo de presentar trastorno por déficit de atención con hiperactividad respecto a aquellos pacientes que no presentan hiperemesis gravídica intraútero, asumiendo que estos últimos tienen un riesgo igual a uno (1) de presentar el daño. El intervalo de confianza al 95% señala que si se repitiera el estudio bajo condiciones similares el odds ratio podría tomar valores u oscilar entre más de 0.9 y menos de 9.7 ($0.9 < or < 9.7$), con valores que pueden incluir al 1 y que por consiguiente no se asegura estadísticamente que el odds ratio sea significativamente mayor a 1.

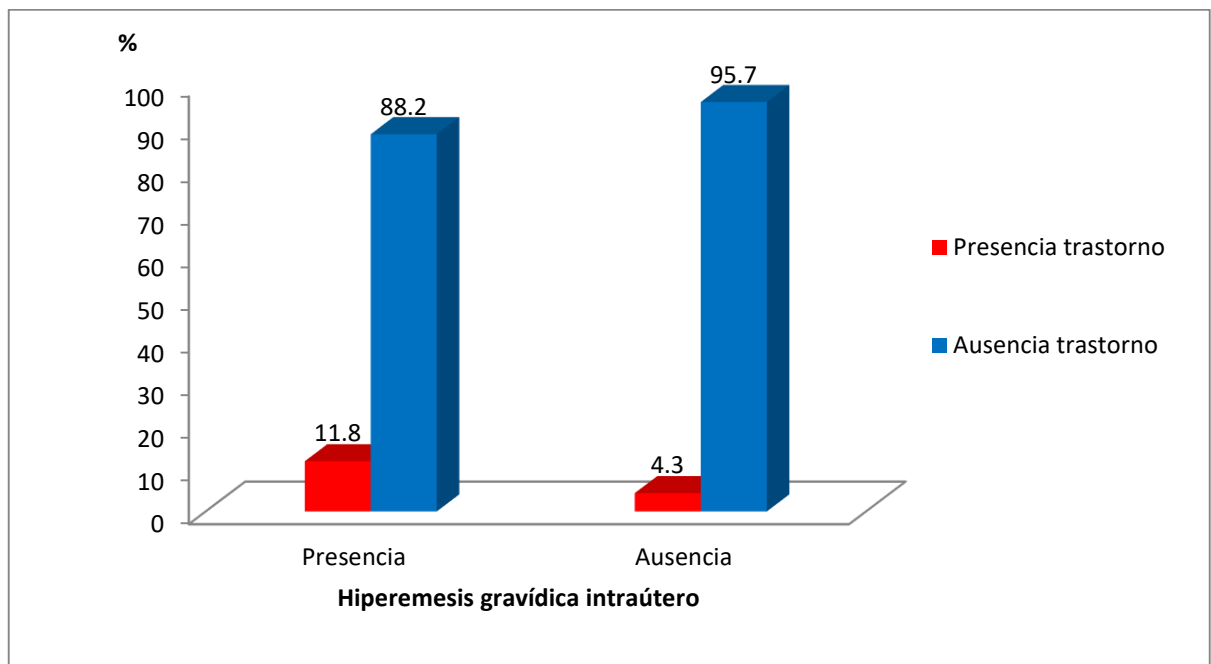


Figura 3. Distribución de pacientes según Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad y exposición a hiperemesis gravídica intraútero. Hospital Regional Docente de Trujillo, 2010 - 2016

IV.DISCUSIÓN:

Nuestros resultados demostraron que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las madres de los niños con diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad respecto a los controles. (OR: 3.3, $P > 0.05$).

Si bien al momento de realizar este trabajo no se encontró literatura que haya estudiado con anterioridad directa y únicamente la relación entre la hiperémesis gravídica y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, sí encontramos investigaciones anteriores que han evaluado la posible relación existente entre las náuseas y vómitos durante el embarazo/ hiperémesis gravídica y el neurodesarrollo en la progenie.

Tal es el caso del estudio de cohortes realizado por Fejzo et al quienes encontraron como resultado que la exposición intraútero a hiperemesis gravídica incrementaba el riesgo de trastornos del neurodesarrollo (trastorno por déficit de atención con hiperactividad, discapacidades del aprendizaje, desorden de integración sensorial y retraso en el desarrollo del habla o del lenguaje) respecto a los hijos de madres no hipereméticas (25), lo cual contrasta con lo hallado en nuestro estudio. Asimismo, nuestros hallazgos también son contrarios a lo encontrado por Martin et al en un estudio de cohortes llevado a cabo en 1999, que concluye en que las náuseas y vómitos de aparición tardía durante el embarazo estaban asociados a alteraciones emocionales, aumento de la actividad motora y problemas de atención y aprendizaje en el colegio. (43)

Este contraste podría ser explicado por la metodología de dichos trabajos, en los que los diagnósticos se obtuvieron a través del reporte de madres de familia y/o docentes, mientras que en nuestro caso, obtuvimos el diagnóstico de la base de datos de un nosocomio. Asimismo, en el caso de Fejzo et al, los niños de dicho estudio pudieron aun no haber manifestado dicho trastorno dado que la edad máxima de la progenie fueron 5 años para cuando dicho reporte fue dado y sabemos por definición que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad tiene entre sus criterios diagnósticos la aparición de sintomatología hasta los 7 años.

Por otro lado, de forma semejante a lo hallado en nuestro estudio, Parker et al concluyó tras una investigación de casos y controles llevada a cabo en el año 2014 que las náuseas y

vómitos durante el embarazo no estaban asociadas de forma estadísticamente significativa con trastornos neurocognitivos y psicosociales. (44)

En el estudio de Fezjo et al se propone como explicación a sus hallazgos que la ansiedad materna y el estrés son comunes durante los embarazos que cursan con hiperémesis gravídica [45, 46]. El estrés materno, principalmente durante el primer y segundo trimestres, se ha relacionado con cambios permanentes en la regulación neuroendocrina y el comportamiento en la progenie. La regulación neuroendocrina es considerada como un factor importante que subyace tanto en trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la depresión. [47, 48] Mulder, Robles de Medina, Huizink, Van den Bergh, Buitelaar y Visser, en el 2002 describen 3 mecanismos que pueden operar simultáneamente para explicar la forma en que la señal de estrés materno puede alcanzar al feto. Los posibles mecanismos son: reducción del flujo sanguíneo del feto durante el incremento de los niveles de estrés materno, transporte transplacentario de las hormonas maternas y liberación de CRH placentaria inducida por el estrés al ambiente intrauterino. Estudios en animales han mostrado que el estrés materno puede producir cambios en las crías que en algunos casos son irreversibles y que se manifiestan en la alteración de la distribución de diferentes tipos de neurotransmisores (específicamente noradrenalina y dopamina, que son precisamente los neurotransmisores que tal cual hemos descrito en el marco teórico, están alterados en el TDAH).

En sus análisis cuantitativos de los estudios estructurales con RMN del TDAH, Valera y colaboradores(49) reportaron 9 regiones entre los pacientes con y sin TDAH en por lo menos tres estudios. Las diferencias mayores y más consistentes se daban en las regiones del cerebelo, seguidas por regiones del cuerpo calloso, el volumen cerebral total y el caudado.(49) Respecto a esto, se ha visto en estudios animales que el estrés materno puede producir disminución o incremento del cuerpo calloso.

Asimismo, se propone que los casos graves de hiperémesis gravídica pueden provocar síndromes de deficiencia vitamínica [49,50]. Los informes han relacionado la deficiencia de vitamina K neonatal temprana con deterioro de la migración neuronal y displasia cortical [51,52]. Respecto a esto, diversos estudios llevados a cabo por Nopoulos et al apoyan que el TDAH sería un trastorno del desarrollo en el que subyacen alteraciones de la migración neuronal. Este trastorno del desarrollo tendría su origen en las primeras etapas de la

gestación, debido a que las alteraciones de la migración neuronal parecen estar causadas por una susceptibilidad genética acompañada de alteraciones ambientales que ocurrían en el segundo trimestre del desarrollo prenatal. (53, 54 , 55) También se señala que deficiencias nutricionales específicas en el embarazo, tales como déficit de ácido fólico y vitamina B12 se han relacionado con trastornos en la mielinización. [56] Un estudio reciente que aplicó la técnica de morfometría basada en vóxeles reportó una disminución de la sustancia blanca (constituida en su mayoría por fibras nerviosas mielinizadas) en los niños con TDAH, de manera que el cerebro en estos pacientes es un 5,4 por ciento más reducido respecto a los controles (57).

En el caso de nuestro estudio, nuestros hallazgos podrían ser explicados por la plasticidad del desarrollo cerebral en los fetos e infantes que podría compensar los efectos deletéreos de la hiperémesis gravídica. Por otro lado, se ha observado que entre los hijos de mujeres con niveles bajos de tiroxina (T4), secundarios a bajo consumo materno de yodo, también había un número elevado de casos TDAH, así como problemas de desarrollo psicomotor y valores inferiores de coeficiente intelectual. Cabría pensar entonces que la hiperémesis gravídica estaría vinculada con el déficit de yodo desencadenante de la situación antes expuesta, sin embargo como se mencionó en el marco teórico de este estudio, la hiperemesis gravídica ha sido vinculada con niveles elevados de T4 libre, aunque el mecanismo que subyace a esta asociación es desconocido hasta hoy. (58 -60)

Asimismo, no está establecida en estas teorías cual debe ser la duración de la exposición a un ambiente hostil para que existan fallas en el neurodesarrollo que condicionen la aparición específica de TDAH, por lo que postulamos que probablemente, dado que no obtuvimos ese dato en este estudio, las madres hipereméticas recibieron atención temprana que impidió que se entorpeciera dicho desarrollo.

Como fortalezas de este estudio podemos considerar que los diagnósticos fueron obtenidos a partir de una base de datos en el Hospital Regional Docente de Trujillo, con lo que se reduce el sesgo que pudo existir en otros estudios basados en reportes dados por madres de familia y/o docentes. Asimismo, excluimos de nuestra muestra a pacientes que hayan tenido factores de riesgo que actúen como variables confusoras para TDAH tales como el consumo materno de alcohol, tabaco y otras sustancias psicoactivas, además de parto pretérmino, lo

que aumenta su validez interna. Además, dado que las mujeres de este estudio fueron todas atendidas bajo un mismo protocolo, las diferencias en cuanto a la correlación o no con trastorno por déficit de atención con hiperactividad no serían explicables por los medicamentos empleados en su tratamiento.

Así también, como limitaciones del estudio debemos mencionar el diseño de este, ya que al tratarse de un estudio de casos y controles, retrospectivo por definición, posee menor jerarquía metodológica que otros estudios anteriormente realizados como cohortes prospectivas. Además, debido a que no medimos la duración de la hiperémesis gravídica (es decir, hasta qué trimestre del embarazo se prolongó), ni tuvimos como dato el momento de inicio de esta (temprano o tardío), no pudimos evaluar la influencia de estos puntos en la ocurrencia o no de trastorno por déficit de atención con hiperactividad. También cabría mencionar que dado que nuestra muestra eran niños hijos de madres que contaban con SIS y por ende, pertenecían a un sector socioeconómico bajo, con menor información sobre enfermedades como el TDAH, pudiera pasar desapercibido y no fuera motivo de llevar a los menores a recibir atención en el consultorio externo de psiquiatría.

V.CONCLUSIONES:

- Del total de pacientes con déficit de atención con hiperactividad el 11.8 % estuvo expuesto a hiperemesis gravídica intraútero y el 88.2% no lo estuvo.
- Del total de pacientes sin déficit de atención con hiperactividad el 4.3 % estuvo expuesto a hiperemesis gravídica intraútero y el 95.7% no lo estuvo.
- No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las madres de los niños con diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad respecto a los controles.

VI.RECOMENDACIONES:

- Llevar a cabo estudios de mayor jerarquía metodológica (tales como estudios de cohortes prospectivos, o ensayos clínicos).
- Considerar dentro de las variables a estudiar la duración y momento de aparición de la hiperémesis gravídica.
- Llevar a cabo el estudio en una población de mayor nivel sociocultural, con mayor información sobre hiperémesis gravídica y TDAH.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Richardson J. Developmental pesticide exposure reproduces features of attention deficit hyperactivity disorder. *FASEB J.* 2015; 29(5):1960-72.
2. URZÚA A. et al. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad en Niños Escolarizados. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (4): 332-338..
3. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Ashersonm P:European clinical guidelines for hyperkinetic disorder-first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatr* 2004; Supl1: S7-30.
4. Pascual I. Trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Protocolos Diagnóstico Terapeúticos de la AEP: Neurología Pediátrica.*
5. Brikell I et al. Heritability of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2015; 168, 406 – 413.
6. Herman JH. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Sleep in Children. *Sleep Med Clin.* 2015;10(2):143-9.
7. Faraone, S. V., and Mick, E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2010; 33, 159 –180.
8. Gizer, I. R., Ficks, C., and Waldman, I. D. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum. Genet.* 2009; 126, 51–90.
9. Heindel, J. J. Role of exposure to environmental chemicals in the developmental basis of disease and dysfunction. *Reprod. Toxicol.* 2007; 23, 257–259.
10. Banerjee, T. D., Middleton, F., and Faraone, S. V. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* 2007; 96, 1269 – 1274.
11. Froehlich, T. E., Anixt, J. S., Loe, I. M., Chirdkiatgumchai, V., Kuan, L., and Gilman, R. C. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 2011;13, 333 – 344.
12. Eubig, P. A., Aguiar, A., and Schantz, S. L. Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environ. Health Perspect.* 2010; 118, 1654–1667.
13. Swanson, J. M., Kinsbourne, M., Nigg, J., Lanphear, B., Stefanatos, G. A., Volkow, N., Taylor, E., Casey, B. J., Castellanos, F. X., and Wadhwani, P. D. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain

imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol. Rev.* 2007; 17, 39 –59.

14. Pascual I. Trastornos por Déficit de Atención e Hiperactividad. *Asociación Española de Pediatría*; 2008; 20: 140-149.
15. Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain* 1996; 119: 1763-74.
16. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey AR, Eliopoulos D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol* 1990; 47: 919-26.
17. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-16.
18. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing attention-deficit hyperactivity disorder and normal controls. *Neurology* 1997; 48:589-601.
19. Overmeyer S, Bullmore ET, Suckling J, Simmons A, Williams SCR, Santosh PJ, et al. Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 2001; 31: 1425-35.
20. Pueyo R, Mañeru C, Vendrell P, Mataró M, Estévez-González A, García-Sánchez C, et al. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Asimetrías cerebrales observadas en resonancia magnética. *Rev Neurol* 2000; 30: 290-5.
21. Silva C., Pagés G. Hiperemesis gravídica. *Rev Obstet Ginecol Venez* .2006 ; 66(3): 178-186.
22. Livingston E, Hammond C. Hyperemesis gravidarum: Is it a disease? *Postgrad Obstet Gynecol.* 1992; 12: 1-6.
23. Gadsby R, Barnie-Adhead A, Jagget C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract.* 1993; 43: 245-248.
24. Fletcher, S.J., et al., Holistic assessment of women with hyperemesis gravidarum: A randomized controlled trial. *Int. J. Nurs. Stud.*2015; 52(11):1669-77
25. Fejzo MS, et al. Neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol.* 2015; 189:79-84.

26. Kale A., et al. Evaluation of hearing and cochlear function by audiometric testing in patients with hyperemesis gravidarum. *Pan Afr Med J.* 2015; 20: 231.
27. Fell, D.B., Dodds, L., Joseph, K.S., Allen, V.M., Butler, B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107 (2 Part 1), 277–284.
28. Bottomley, C., Bourne, T. Management strategies for hyperemesis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2009; 23 (4), 549–564.
29. Rashid, M., Rashid, M.H., Malik, F., Herath, R.P. Hyperemesis gravidarum and fetal gender: a retrospective study. *J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 32, 475–478.
30. Fejzo, M.S., Kimber, W., MacGibbon, R.N., Romero, R., Goodwin, T.M., Mullin, P.M.. Health-related quality of life in women with nausea and vomiting of pregnancy: the importance of psychosocial context. *J. Perinatol.* 2011; 31, 10–20.
31. Gangi, S.D., Gizzo, S., Patrelli, T.S., Saccardi, C., D'Antona1, D., Nardelli, G.B. Wernicke's encephalopathy complicating hyperemesis gravidarum: from the background to the present. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (8), 1499–1504.
32. Bolin, M., Akerud, H., Cnattingius, S., Stephansson, O., Wikstrom, A.K.. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120 (5), 541–547.
33. Veenendaal, M.V.E., van Abeelen, A.F.M., Painter, R.C., van der Post, J.A.M., Roseboom, T.J.,. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* (118), 2011; 1302–1313.
34. Davis M. Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review. *J Perinatal Neonat Nurs.* 2004; 18:312–328.
35. Schoeneck FJ. Gonadotropin hormone concentrations in hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1943; 43:308.
36. Masson GM, Anthony F, Chau E. Serum chorionic gonadotropin (hCG), schwangerschafts protein 1 (SP1), progesterone, and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985; 92:211–215.

37. Soules MR, Hughs CL, Garcia JA, et al. Nausea and vomiting of pregnancy: role of human chorionic gonadotropin and 17-hydroxyprogesterone. *Obstet Gynecol.* 1980; 55:696. [PubMed: 7383455]
38. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, et al. Elevated second-trimester human chorionic gonadotrophin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171:1038–1041. [PubMed: 7524322]
39. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2008; 35:401–417.
40. Jordan V, Grebe SKG, Cooke PR, et al. Acidic isoforms of chorionic gonadotropin in European and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic. *Clin Endocrinol.* 1999; 50:619–627.
41. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, et al. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and other maternal factors: sero-epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156:1137–1141.
42. North RA, Whitehead R, Larkins RG. Stimulation by human chorionic gonadotropin of prostaglandin synthesis by early human placental tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73:60–70
43. Martin RP, Wisenbaker J, Huttune M. Nausea During Pregnancy: Relation to Early Childhood Temperament and Behavior Problems at Twelve Years. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 1999, 4: 323-329.
44. Parker S., Starr J, Collet B, Speltz M, Werler M. Nausea and Vomiting during Pregnancy and Neurodevelopmental Outcomes in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2014; 28 (6): 527 – 535.
45. Pirimoglu ZM, Guzelmeric K, Alpay B, Balcik O, Unal O, Turan MC. Psychological factors of hyperemesis gravidarum by using the SCL-90-R questionnaire. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010;37(1):56–9.
46. Tan PC, Vani S, Lim BK, Omar SZ. Anxiety and depression in hyperemesis gravidarum: prevalence, risk factors and correlation with clinical severity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149(2):153–8.
47. Mulder EJ, Robles de Medina PG, Huizink AC, Van den Bergh BR, Buitelaar JK, Visser GH. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Hum Dev* 2002; 70(1–2):3–14.
48. Lazinski M, Shea A, Steiner M. Effects of maternal prenatal stress on offspring development: a commentary. *Arch Wom Ment Health* 2008 Dec;11(5-6):363-75.

49. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(4):255–68.
50. Eventov-Friedman S, Klinger G, Shinwell ES. Third trimester fetal intracranial hemorrhage owing to vitamin K deficiency associated with hyperemesis gravidarum. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(12):985–8.
51. Toriello HV, Erick M, Alessandri JL, et al. Maternal vitamin K deficient embryo- pathy: association with hyperemesis gravidarum and Crohn disease. *Am J Med Genet A* 2013;161A(3):417–29.
52. Bhoj E, Dubbs H, McDonald-McGinn D, Zackai E. Late-onset partial complex seizure secondary to cortical dysplasia in a patient with maternal vitamin K deficient embryopathy: comments on the article by Toriello et al. [2013] and first report of the natural history. *Am J Med Genet A* 2013;161A(9): 2396–8.
53. Muñoz J., Palau M., Salvadó B., Valls A. Neurobiología del TDAH. *Acta Neurol Colomb* 2006; 2: 184 – 189.
54. Castellanos F, Giedd J, Marsh W, Hamburger S, Vaituzis A, Dickstein D, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-16.
55. Nopoulos P, Berg S, Castellanos FX, Delgado A, Andreasen NC, Rapoport JL. Developmental brain anomalies in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 2000; 15: 102-8.
56. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl):S126–31.
57. Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, Tremols V, Soliva JC, Rovira M, et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2005; 389: 88-93
58. Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Forns J, Garcia-Esteban R, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology*. 2013; 24(1):150–157.
59. Pemberton HN, Franklyn JA, Kilby MD. Thyroid hormones and fetal brain development. *Minerva Ginecologica*. 2005; 57(4):367–378.
60. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child

development: a 3-year follow-up study. *Clinical Endocrinology*. 2003; 59(3):282–288

61. Martin R, Wisenbaker J, Huttunen M. Nausea During Pregnancy: Relation to Early Childhood Temperament and Behavior Problems at Twelve Years. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1999; 4: 323-329.

ANEXOS:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

	HC MADRE	HC PCTE	HG	FECHA DE PARTO	ALCOHOLISMO	Nº CPN	TABACO	USO DE COCAINA	USO DE OTRAS DROGAS	SIS	EDAD GEST X EX FISICO
1	204618	642183	SI	09/06/11 06:45:00	NO	10	NO	NO	NO	SI	40
2	816448	1013527	NO	25/04/2009 16:59:00	NO	7	NO	NO	NO	SI	38
3	1014945	1014979	NO	04/05/2009 22:42:00	NO	8	NO	NO	NO	SI	37
4	682836	894816	NO	25/01/2010 06:08:00	NO	7	NO	NO	NO	SI	37
5	1055986	1057150	NO	30/11/2010 12:05:00	NO	7	NO	NO	NO	SI	38
6	1094946	1095355	NO	07/12/2011 22:06:00	NO	6	NO	NO	NO	SI	38
7	673664	1119645	NO	19/07/2012 08:30:00	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
8	1081123	1108703	SI	18/12/2003	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
9	974390	927039	NO	16/09/2003	NO	8	NO	NO	NO	SI	37
10	974390	974437	NO	26/05/2008	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
11	1182137	1106217	NO	29/07/2010	NO	10	NO	NO	NO	SI	40
12	415257	1107678	NO	20/02/2003	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
13	854210	884665	SI	28/04/2005	NO	6	NO	NO	NO	SI	38
14	961998	1130984	NO	18/12/1998	NO	8	NO	NO	NO	SI	40
15	889064	1068001	NO	07/01/2010	NO	9	NO	NO	NO	SI	37

16	1200365	999364	NO	18/12/2008	NO	8	NO	NO	NO	SI	39
17	1010890	1144998	NO	24/10/2009	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
18	488229	999741	NO	23/12/2008	NO	3	NO	NO	NO	SI	38
19	840112	1065017	NO	18/07/2008	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
20	892847	1123009	NO	25/05/1987	NO	6	NO	NO	NO	SI	37
21	433586	862218	NO	25/12/2005	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
22	1040818	957235	SI	25/06/2007	NO	10	NO	NO	NO	SI	40
23	956069	1013069	NO	11/03/2005	NO	7	NO	NO	NO	SI	40
24	985491	1160854	SI	11/07/1980	NO	6	NO	NO	NO	SI	39
25	721386	1164603	NO	13/11/2006	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
26	685154	1077261	NO	10/08/1986	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
27	980929	1160952	NO	28/12/2005	NO	8	NO	NO	NO	SI	38
28	621566	1023840	NO	07/04/2007	NO	6	NO	NO	NO	SI	38
29	921080	1152329	NO	08/02/2007	NO	10	NO	NO	NO	SI	40
30	501989	1154424	NO	20/05/2006	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
31	948197	1154431	NO	20/03/2007	NO	8	NO	NO	NO	SI	38
32	603854	1154717	NO	22/07/2004	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
33	1142161	990763	NO	02/06/2005	NO	9	NO	NO	NO	SI	37
34	1210651	1144937	NO	19/04/2006	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
35	702824	1150540	NO	21/09/2006	NO	8	NO	NO	NO	SI	37
36	702724	1152044	NO	25/09/2006	NO	10	NO	NO	NO	SI	37
37	1216029	1154080	NO	20/07/2007	NO	6	NO	NO	NO	SI	37
38	683069	100309	NO	01/12/2006	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
39	817352	1150122	NO	05/12/2004	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
40	831667	801485	NO	11/09/2004	NO	8	NO	NO	NO	SI	40
41	577497	853642	NO	13/07/2005	NO	9	NO	NO	NO	SI	41
42	603948	854783	NO	30/07/2005	NO	10	NO	NO	NO	SI	38

43	637842	860352	NO	28/11/2005	NO	8	NO	NO	NO	SI	39
44	377895	960557	NO	11/12/2007	NO	9	NO	NO	NO	SI	40
45	720860	1149463	NO	21/02/2006	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
46	858726	898629	NO	12/12/2005	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
47	604389	1124715	NO	05/01/2006	NO	10	NO	NO	NO	SI	39
48	355744	881925	NO	07/05/2006	NO	8	NO	NO	NO	SI	40
49	1040818	957235	NO	25/06/2007	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
50	944700	962407	NO	04/01/2008	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
51	1041090	994553	NO	06/06/2005	NO	8	NO	NO	NO	SI	40
52	857422	873644	NO	13/01/2006	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
53	391582	1038208	NO	13/11/2003	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
54	559720	814576	NO	20/03/2005	NO	10	NO	NO	NO	SI	37
55	884498	892434	NO	05/03/2005	NO	7	NO	NO	NO	SI	37
56	624938	896725	NO	04/09/2005	NO	10	NO	NO	NO	SI	37
57	1014151	1088251	NO	26/08/2008	NO	8	NO	NO	NO	SI	38
58	828024	1154620	NO	26/01/2008	NO	0	NO	NO	NO	SI	40
59	775233	917617	NO	01/04/2004	NO	9	NO	NO	NO	SI	41
60	700411	700826	NO	28/04/2002	NO	9	NO	NO	NO	SI	41
61	793732	1152850	SI	01/01/2003	NO	7	NO	NO	NO	SI	40
62	1048223	797529	NO	10/10/2001	NO	6	NO	NO	NO	SI	39
63	165614	718562	SI	23/04/2002	NO	3	NO	NO	NO	SI	38
64	1181305	1166886	NO	14/01/2010	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
65	739463	925307	NO	05/01/2006	NO	10	NO	NO	NO	SI	37
66	332371	1031482	SI	03/05/2010	NO	8	NO	NO	NO	SI	38
67	819929	1168463	NO	02/04/2005	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
68	1130748	1168126	NO	13/09/2002	NO	7	NO	NO	NO	SI	40
69	1143103	1172066	NO	25/04/2008	NO	6	NO	NO	NO	SI	42

70	1139414	978229	NO	28/11/2006	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
71	292161	1067741	NO	21/07/2007	NO	10	NO	NO	NO	SI	39
72	1234249	1168440	NO	15/12/2005	NO	8	NO	NO	NO	SI	37
73	1011799	904002	NO	13/11/2006	NO	6	NO	NO	NO	SI	40
74	1277264	1143482	NO	23/07/2007	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
75	527100	1106737	NO	28/05/2005	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
76	919242	1018423	NO	13/03/98	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
77	537882	916641	NO	09/02/2007	NO	10	NO	NO	NO	SI	37
78	216161	1160654	SI	14/08/2008	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
79	712651	1156274	NO	28/02/2005	NO	3	NO	NO	NO	SI	39
80	1036318	994562	NO	13/10/2008	NO	9	NO	NO	NO	SI	40
81	1253065	1174707	NO	01/09/2010	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
82	67000	1160754	SI	12/08/1980	NO	8	NO	NO	NO	SI	37
83	516068	596355	SI	12/05/2008	NO	6	NO	NO	NO	SI	40
84	757760	1176003	NO	03/11/2005	NO	10	NO	NO	NO	SI	39
85	776206	1172524	NO	11/05/2001	NO	6	NO	NO	NO	SI	39
86	721386	977239	NO	03/07/2008	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
87	435860	811823	NO	13/01/2004	NO	8	NO	NO	NO	SI	37
88	664264	1178873	NO	02/03/2005	NO	6	NO	NO	NO	SI	40
89	1117324	1176912	NO	17/01/2008	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
90	1192118	832991	NO	09/03/1999	NO	10	NO	NO	NO	SI	39
91	762847	1143482	NO	23/07/2007	NO	6	NO	NO	NO	SI	41
92	395418	711316	NO	26/08/2008	NO	7	NO	NO	NO	SI	40
93	337174	820884	NO	07/01/2005	NO	8	NO	NO	NO	SI	41
94	488520	1076895	SI	06/06/2011 01:24:00	NO	9	NO	NO	NO	SI	38

95	475595	100930	NO	05/01/2009 14:58:00	NO	7	NO	NO	NO	SI	40
96	832963	711675	NO	15/01/2009 18:08:00	NO	6	NO	NO	NO	SI	38
97	355398	1009183	NO	01/04/2009 01:32:00	NO	7	NO	NO	NO	SI	37
98	750218	1009962	NO	06/04/2009 16:49:00	NO	6	NO	NO	NO	SI	37
99	915268	916271	NO	30/06/2009 19:54:00	NO	6	NO	NO	NO	SI	34
100	1019657	932710	NO	11/07/2009 15:40:00	NO	8	NO	NO	NO	SI	40
101	867760	953628	NO	26/07/2009 15:42:00	NO	9	NO	NO	NO	SI	40
102	536690	988186	NO	29/08/2009 15:13:00	NO	9	NO	NO	NO	SI	40
103	260640	825517	NO	19/09/2009 23:13:00	NO	7	NO	NO	NO	SI	37
104	582312	872085	NO	12/12/2009 18:44:00	NO	1	NO	NO	NO	SI	37
105	990531	872614	NO	12/12/2009 23:16:00	NO	8	NO	NO	NO	SI	41
106	1025847	899984	NO	22/02/2010 16:26:00	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
107	988729	779043	NO	23/03/2010 00:00:00	NO	8	NO	NO	NO	SI	37
108	1029776	1029809	NO	09/05/2010 09:13:00	NO	6	NO	NO	NO	SI	37
109	425575	1031091	NO	04/06/2010 10:16:00	NO	6	NO	NO	NO	SI	34

110	1046024	1035004	NO	13/07/2010 16:47:00	NO	14	NO	NO	NO	SI	41
111	171557	1036317	NO	04/08/2010 02:30:00	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
112	1046210	1046255	NO	01/11/2010 06:39:00	NO	7	NO	NO	NO	SI	37
113	1057563	1057835	NO	18/12/2010 04:54:00	NO	10	NO	NO	NO	SI	41
114	1046010	1057914	NO	19/12/2010 12:45:00	NO	13	NO	NO	NO	SI	41
115	1061754	1061778	NO	29/01/2011 15:33:00	NO	7	NO	NO	NO	SI	40
116	483186	1063892	NO	10/02/2011 12:55:00	NO	7	NO	NO	NO	SI	39
117	1053241	1065177	NO	17/02/2011 09:45:00	NO	7	NO	NO	NO	SI	40
118	261824	1068237	NO	09/03/2011 13:58:00	NO	9	NO	NO	NO	SI	40
119	935870	1068806	NO	17/03/2011 17:10:00	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
120	1053797	1072083	NO	19/04/2011 01:22:00	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
121	601102	1072503	NO	25/04/2011 03:22:00	NO	6	NO	NO	NO	SI	37
122	589909	1073147	NO	04/05/2011 08:51:00	NO	6	NO	NO	NO	SI	40
123	670503	1099050	NO	07/01/2012 13:53:00	NO	2	NO	NO	NO	SI	40
124	1100512	1101852	NO	02/02/2012 15:04:00	NO	8	NO	NO	NO	SI	39

125	1106767	1103927	NO	19/02/2012 14:17:00	NO	10	NO	NO	NO	SI	41
126	1087764	1109274	NO	27/03/2012 12:34:00	NO	12	NO	NO	NO	SI	39
127	590615	1126407	NO	24/10/2012 01:25:00	NO	6	NO	NO	NO	SI	38
128	331419	1132042	NO	07/12/2012 17:51:00	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
129	1134412	1135426	NO	31/12/2012 23:30:00	NO	10	NO	NO	NO	SI	40
130	694604	801368	SI	31/12/2013	NO	6	NO	NO	NO	SI	38
131	10850854	1102791	NO	03/10/2006	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
132	971298	954314	NO	14/10/2005	NO	8	NO	NO	NO	SI	37
133	682478	1068274	NO	14/04/2010	NO	6	NO	NO	NO	SI	39
134	1130694	1130692	SI	14/02/2010	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
135	188971	1134110	NO	27/09/07	NO	8	NO	NO	NO	SI	40
136	851742	851749	NO	16/06/2005	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
137	119475	1116803	NO	01/08/1994	NO	6	NO	NO	NO	SI	39
138	1112763	1131120	NO	06/07/2009	NO	6	NO	NO	NO	SI	38
139	1112763	1131121	NO	06/07/2009	NO	10	NO	NO	NO	SI	37
140	700519	940479	SI	10/06/2007	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
141	873020	1124074	NO	03/10/2006	NO	8	NO	NO	NO	SI	38
142	519138	968249	NO	26/08/2007	NO	6	NO	NO	NO	SI	39
143	736042	984094	NO	08/08/2008	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
144	1079986	1118403	NO	23/09/2009	NO	12	NO	NO	NO	SI	38
145	1248569	1118491	NO	23/09/2009	NO	6	NO	NO	NO	SI	40
146	602908	1118678	NO	16/03/2008	NO	10	NO	NO	NO	SI	41
147	733831	1121702	NO	17/11/2008	NO	8	NO	NO	NO	SI	40

148	997472	1121848	NO	12/08/2010	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
149	516570	777928	NO	10/03/2010	NO	9	NO	NO	NO	SI	37
150	711412	905224	NO	02/12/2006	NO	6	NO	NO	NO	SI	39
151	1059081	1059081	NO	02/02/2010	NO	8	NO	NO	NO	SI	39
152	790839	1052638	NO	10/02/2009	NO	10	NO	NO	NO	SI	37
153	940791	929757	NO	21/06/2007	NO	2	NO	NO	NO	SI	40
154	887146	959354	NO	04/03/2008	NO	9	NO	NO	NO	SI	40
155	917055	1108479	NO	22/03/2010	NO	8	NO	NO	NO	SI	38
156	875896	961226	NO	07/05/2006	NO	7	NO	NO	NO	SI	39
157	1069477	997513	NO	23/11/2008	NO	8	NO	NO	NO	SI	37
158	990510	990893	NO	18/08/2008	NO	6	NO	NO	NO	SI	40
159	1112120	1112109	NO	31/12/2008	NO	9	NO	NO	NO	SI	37
160	988408	1112421	NO	31/10/2009	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
161	773115	1108361	NO	29/04/2005	NO	8	NO	NO	NO	SI	39
162	1115231	1108581	NO	25/07/2005	NO	6	NO	NO	NO	SI	40
163	638967	1110013	NO	28/04/2010	NO	12	NO	NO	NO	SI	39
164	559123	1110429	NO	21/11/2006	NO	8	NO	NO	NO	SI	38
165	750092	906207	NO	23/03/2005	NO	10	NO	NO	NO	SI	37
166	746567	1093992	NO	28/04/2010	NO	6	NO	NO	NO	SI	39
167	973868	1079407	NO	16/07/2006	NO	12	NO	NO	NO	SI	40
168	609084	1106976	NO	18/09/2009	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
169	451775	847198	NO	20/11/2005	NO	10	NO	NO	NO	SI	39
170	985408	976760	NO	01/06/2005	NO	8	NO	NO	NO	SI	40
171	494239	1025648	NO	07/11/2009	NO	6	NO	NO	NO	SI	39
172	346741	845265	NO	23/06/2009	NO	7	NO	NO	NO	SI	38
173	606161	981485	NO	16/02/2008	NO	10	NO	NO	NO	SI	37
174	1050604	778703	NO	07/04/2009	NO	9	NO	NO	NO	SI	37

175	1071252	843421	NO	29/08/2005	NO	8	NO	NO	NO	SI	38
176	1057004	627529	NO	08/07/2000	NO	6	NO	NO	NO	SI	39
177	622329	792912	NO	24/08/2004	NO	10	NO	NO	NO	SI	40
178	963744	972002	NO	23/04/2008	NO	7	NO	NO	NO	SI	39
179	590571	809856	NO	02/01/2005	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
180	538302	895338	NO	16/08/2006	NO	9	NO	NO	NO	SI	38
181	526112	995162	NO	13/10/2008	NO	10	NO	NO	NO	SI	39
182	986566	1126767	NO	09/08/2008	NO	9	NO	NO	NO	SI	39
183	1164469	1048212	NO	31/08/2008	NO	10	NO	NO	NO	SI	40
184	587947	1051410	NO	20/07/2006	NO	12	NO	NO	NO	SI	39
185	549209	1120038	NO	06/03/2003	NO	10	NO	NO	NO	SI	38
186	1175338	1090631	NO	11/11/1995	NO	6	NO	NO	NO	SI	39

LEYENDA:	
	CON DX. DE TDAH
	SIN DX. DE TDAH